

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Off nl gungsschrift
⑪ DE 3535 167 A 1

②1 Aktenzeichen: P 35 35 167.5
②2 Anmeld tag: 2. 10. 85
④3 Offenlegungstag: 9. 4. 87

⑥1 Int. Cl. 4:
C 07 C 143/72
A 61 K 31/18
A 61 K 31/19
A 61 K 31/185

Behördenaigentum

DE 3535 167 A 1

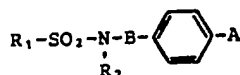
⑦1 Anmelder:
Boehringer Mannheim GmbH, 6800 Mannheim, DE

⑦2 Erfinder:
Witte, Ernst-Christian, Dr.rer.nat., 6800 Mannheim,
DE; Wolff, Hans Peter, Dr.rer.nat., 6945 Hirschberg,
DE; Stegmeier, Karlheinz, Dr.rer.nat., 6148
Heppenheim, DE; Pill, Johannes, Dr.rer.nat.Dr.med.,
6906 Leimen, DE

⑤4 Neue Sulfonyl-phenyl(alkyl)amine, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie Arzneimittel

Sulfonyl-phenyl(alkyl)amine der Formel II

tion beruhen.



(II),

in welcher

R₁ eine niedere Alkylgruppe mit 1-6 C-Atomen,
ein ggf. im Kern substituierter Aralkyl-, Aralkenyl-, Aryl- oder
Cycloalkylrest,

R₂ ein Wasserstoffatom,

eine Alkylgruppe mit 1-8 C-Atomen,
eine ggf. im Kern substituierte Aralkyl-, Aralkenyl- oder eine
Acylgruppe

darstellt,

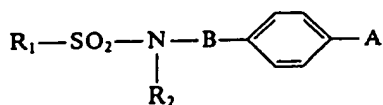
B eine Bindung oder eine unverzweigte oder verzweigte
Alkylenkette mit maximal 4 C-Atomen bedeutet
und

A eine Alkylkette mit 1-6 C-Atomen darstellt,
die durch Sauerstoff enthaltende Funktionen wie Oxo- oder
Hydroxygruppen und ggf. zusätzlich Carboxylgruppen sub-
stituiert sein kann,
deren pharmakologisch verträgliche Salze, Verfahren zu
ihrer Herstellung sowie Arzneimittel zur Behandlung von
Krankheiten, die auf einer erhöhten Thrombozytenaggrega-

DE 3535 167 A 1

Patentansprüche

1. Sulfonyl-phenyl(alkyl)amine der Formel II



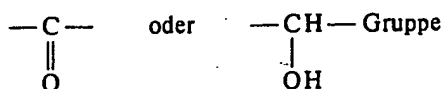
in welcher

R₁ eine niedere Alkylgruppe mit 1–6 C-Atomen, einen Cycloalkylrest mit 3–7 C-Atomen, einen Aralkyl-, Aralkenyl- oder Arylrest, wobei der Arylteil jeweils ein- oder mehrfach durch Halogen, C₁–C₆ Alkyl, C₁–C₆ Alkoxy, Hydroxyl, Trifluormethyl, Cyan, Nitro, Amino, C₁–C₆ Alkylamino, C₁–C₆ Dialkylamino, C₁–C₆ Acylamino, C₁–C₆ Acyl oder Azid substituiert sein kann,

R₂ ein Wasserstoff, eine Alkylgruppe mit 1–6 C-Atomen, eine Acylgruppe, einen Aralkyl- oder Aralkenylrest darstellt, wobei der Arylteil jeweils ein- oder mehrfach durch Halogen, C₁–C₆ Alkyl, C₁–C₆ Alkoxy, Hydroxyl, Trifluormethyl, Cyan, Nitro, Amino, C₁–C₆ Alkylamino, C₁–C₆ Dialkylamino, C₁–C₆ Acylamino, C₁–C₆ Acyl oder Azid substituiert sein kann,

B eine Bindung oder eine unverzweigte oder verzweigte Alkylenkette mit maximal 4 C-Atomen und

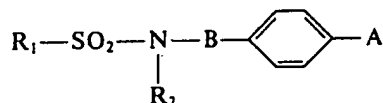
A eine Alkyl- oder Alkylengruppe mit 1–6 C-Atomen, eine C₁–C₆ Formylalkylgruppe, eine C₁–C₆ Hydroxyalkylgruppe oder einen Rest –D–R₃ darstellt, in dem D eine



und R₃ Wasserstoff, einen C₁–C₅ Alkyl-, einen C₁–C₅ Hydroxyalkyl- oder einen C₁–C₅ Alkylcarbonsäure-Rest bedeuten,

darstellen, sowie deren pharmakologisch verträgliche Salze, mit Ausnahme der Verbindung Benzol-sulfonsäure-(4-acetyl-phenethylamid).

2. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel II



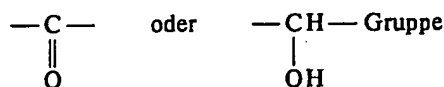
in welcher

R₁ eine niedere Alkylgruppe mit 1–6 C-Atomen, einen Cycloalkylrest mit 3–7 C-Atomen, einen Aralkyl-, Aralkenyl- oder Arylrest, wobei der Arylteil jeweils ein- oder mehrfach durch Halogen, C₁–C₆ Alkyl, C₁–C₆ Alkoxy, Hydroxyl, Trifluormethyl, Cyan, Nitro, Amino, C₁–C₆ Alkylamino, C₁–C₆ Dialkylamino, C₁–C₆ Acylamino, C₁–C₆ Acyl oder Azid substituiert sein kann,

R₂ ein Wasserstoff, eine Alkylgruppe mit 1–6 C-Atomen, eine Acylgruppe, einen Aralkyl- oder Aralkenylrest darstellt, wobei der Arylteil jeweils ein- oder mehrfach durch Halogen, C₁–C₆ Alkyl, C₁–C₆ Alkoxy, Hydroxyl, Trifluormethyl, Cyan, Nitro, Amino, C₁–C₆ Alkylamino, C₁–C₆ Dialkylamino, C₁–C₆ Acylamino, C₁–C₆ Acyl oder Azid substituiert sein kann,

B eine Bindung oder eine unverzweigte oder verzweigte Alkylenkette mit maximal 4 C-Atomen und

A eine Alkyl- oder Alkylengruppe mit 1–6 C-Atomen, eine C₁–C₆ Formylalkylgruppe, eine C₁–C₆ Hydroxyalkylgruppe oder einen Rest –D–R₃ darstellt, in dem D eine

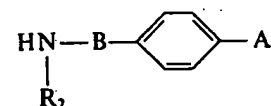


und R₃ Wasserstoff, einen C₁–C₅ Alkyl-, einen C₁–C₅ Hydroxyalkyl- oder einen C₁–C₅ Alkylcarbonsäure-Rest bedeuten,

darstellen, sowie deren pharmakologisch verträgliche Salze, mit Ausnahme der Verbindung Benzol-sulfonsäure-(4-acetyl-phenethylamid),

dadurch gekennzeichnet, daß man

a) ein Amin der allgemeinen Formel III oder eines seiner Salze



in welcher R₂, B und A die oben angegebene Bedeutung haben,

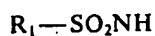
in an sich bekannter Weise mit einer Sulfonsäure der allgemeinen Formel IV



(IV)

in welcher R_1 hier und in allen folgenden Beispielen die oben angegebene Bedeutung hat, bzw. einem Derivat derselben umgesetzt

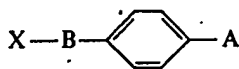
der
b) ein Sulfonamid der allgemeinen Formel V



(V)



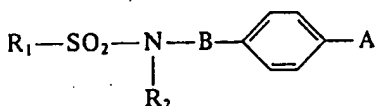
in der R_1 und R_2 die angegebene Bedeutung haben,
mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VI



(VI)

in der X eine reaktive Gruppe darstellt,
zur Umsetzung bringt

und anschließend gewünschtenfalls erhaltene Verbindungen der Formel II in andere Verbindungen der Formel II sowie gewünschtenfalls diese Verbindungen in pharmakologisch unbedenkliche Salze überführt.
3. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung der allgemeinen Formel II



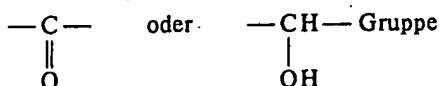
(II)

in welcher

R_1 eine niedere Alkylgruppe mit 1–6 C-Atomen, einen Cycloalkylrest mit 3–7 C-Atomen, einen Aralkyl-, Aralkenyl- oder Arylrest, wobei der Arylteil jeweils ein- oder mehrfach durch Halogen, C_1-C_6 Alkyl, C_1-C_6 Alkoxy, Hydroxyl, Trifluormethyl, Cyan, Nitro, Amino, C_1-C_6 Alkylamino, C_1-C_6 Dialkylamino, C_1-C_6 Acylamino, C_1-C_6 Acyl oder Azid substituiert sein kann,

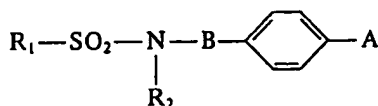
R_2 ein Wasserstoff, eine Alkylgruppe mit 1–6 C-Atomen, eine Acylgruppe, einen Aralkyl- oder Aralkenylrest darstellt, wobei der Arylteil jeweils ein- oder mehrfach durch Halogen, C_1-C_6 Alkyl, C_1-C_6 Alkoxy, Hydroxyl, Trifluormethyl, Cyan, Nitro, Amino, C_1-C_6 Alkylamino, C_1-C_6 Dialkylamino, C_1-C_6 Acylamino, C_1-C_6 Acyl oder Azid substituiert sein kann,

B eine Bindung oder eine unverzweigte oder verzweigte Alkylenkette mit maximal 4 C-Atomen und
A eine Alkyl- oder Alkylengruppe mit 1–6 C-Atomen, eine C_1-C_6 Formylalkylgruppe, eine C_1-C_6 Hydroxyalkylgruppe oder einen Rest $-D-R_3$ darstellt, in dem D eine



und R_3 Wasserstoff, einen C_1-C_5 Alkyl-, einen C_1-C_5 Hydroxyalkyl- oder einen C_1-C_5 Alkylcarbonsäurerest bedeuten,
neben üblichen Träger- und Hilfsstoffen.

4. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel II



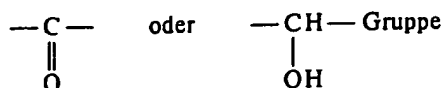
(II)

in welcher

R_1 eine niedere Alkylgruppe mit 1–6 C-Atomen, einen Cycloalkylrest mit 3–7 C-Atomen, einen Aralkyl-, Aralkenyl- oder Arylrest, wobei der Arylteil jeweils ein- oder mehrfach durch Halogen, C_1-C_6 Alkyl, C_1-C_6 Alkoxy, Hydroxyl, Trifluormethyl, Cyan, Nitro, Amino, C_1-C_6 Alkylamino, C_1-C_6 Dialkylamino, C_1-C_6 Acylamino, C_1-C_6 Acyl oder Azid substituiert sein kann,

R_2 ein Wasserstoff, eine Alkylgruppe mit 1–6 C-Atomen, eine Acylgruppe, einen Aralkyl- oder Aralkenylrest darstellt, wobei der Arylteil ein- oder mehrfach durch Halogen, C_1-C_6 Alkyl, C_1-C_6 Alkoxy, Hydroxyl, Trifluormethyl, Cyan, Nitro, Amino, C_1-C_6 Alkylamino, C_1-C_6 Dialkylamino, C_1-C_6 Acylamino, C_1-C_6 Acyl oder Azid substituiert sein kann,

B eine Bindung oder eine unverzweigte oder verzweigte Alkylenkette mit maximal 4 C-Atomen und
A eine Alkyl- oder Alkylengruppe mit 1–6 C-Atomen, eine C_1-C_6 Formylalkylgruppe, eine C_1-C_6 Hydroxyalkylgruppe oder einen Rest $-D-R_3$ darstellt, in dem D eine

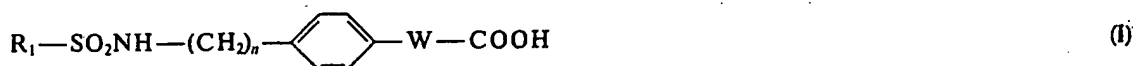


5 und R₃ Wasserstoff, einen C₁—C₅ Alkyl-, einen C₁—C₅ Hydroxyalkyl- oder einen C₁—C₅ Alkylcarbonsäure-Rest bedeuten, zur Behandlung von Krankheiten, die auf einer erhöhten Thrombozytenaggregation beruhen.

Beschreibung

10 Die vorliegende Anmeldung betrifft am Phenyl in 4-Stellung substituierte Sulfonyl-phenyl(alkyl)amine und ihre Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie Arzneimittel, die diese Verbindungen enthalten.

In der Europaischen Patentanmeldung Nr. 31 954 sind Sulfonamide mit lipidsenkender und die Thrombozytenaggregation hemmender Wirkung beschrieben, die sich durch die allgemeine Formel I charakterisieren lassen,



20 in welcher R₁ eine Aryl-, Aralkyl- oder Aralkenylgruppe, n die Zahlen 2 und 3, W eine Bindung oder eine unverzweigte oder verzweigte Alkylenkette mit 1—4 C-Atomen bedeuten, wobei letztere entweder gesättigt ist oder eine Doppelbindung enthaelt.

Es wurde nun ueberraschenderweise gefunden, daß man Verbindungen mit lipidsenkender und thromboxan-A₂-antagonistischer Wirkung erhaelt, wenn man in Formel I den Rest —W—COOH durch eine Alkylkette mit 1—6 C-Atomen ersetzt, welche durch sauerstoffhaltige Funktionen substituiert sein kann.

Die vorliegende Erfindung betrifft daher neue Sulfonylphenylalkylamine der allgemeinen Formel II



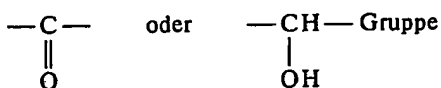
in welcher

35 R₁ eine niedere Alkylgruppe mit 1—6 C-Atomen, einen Cycloalkylrest mit 3—7 C-Atomen, einen Aralkyl-, Aralkenyl- oder Arylrest, wobei der Arylteil jeweils ein- oder mehrfach durch Halogen, C₁—C₆ Alkyl, C₁—C₆ Alkoxy, Hydroxyl, Trifluormethyl, Cyan, Nitro, Amino, C₁—C₆ Alkylamino, C₁—C₆ Dialkylamino, C₁—C₆ Acylamino, C₁—C₆ Acyl oder Azid substituiert sein kann,

40 R₂ ein Wasserstoff, eine Alkylgruppe mit 1—6 C-Atomen, eine Acylgruppe, einen Aralkyl- oder Aralkenylrest darstellt, wobei der Arylteil jeweils ein- oder mehrfach durch Halogen, C₁—C₆ Alkyl, C₁—C₆ Alkoxy, Hydroxyl, Trifluormethyl, Cyan, Nitro, Amino, C₁—C₆ Alkylamino, C₁—C₆ Dialkylamino, C₁—C₆ Acylamino, C₁—C₆ Acyl oder Azid substituiert sein kann,

B eine Bindung oder eine unverzweigte oder verzweigte Alkylenkette mit maximal 4 C-Atomen und

45 A eine Alkyl- oder Alkylengruppe mit 1—6 C-Atomen, eine C₁—C₆ Formylalkylgruppe, eine C₁—C₆ Hydroxyalkylgruppe oder einen Rest —D—R₃ darstellt, in dem D eine



50 und R₃ Wasserstoff, einen C₁—C₅ Alkyl-, einen C₁—C₅ Hydroxyalkyl- oder einen C₁—C₅ Alkylcarbonsäure-Rest bedeuten, darstellen, sowie deren pharmakologisch verträgliche Salze, mit Ausnahme der Verbindung Benzol-sulfonsäure-(4-acetylphenethylamid).

55 Benzolsulfonsäure-(4-acetyl-phenethylamid) ist in dem europäischen Patent 31 954 als Zwischenprodukt zur Herstellung der dort beanspruchten Carbonsäure ohne Angabe einer pharmakologischen Wirkung beschrieben.

Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel II zeigen eine ausgezeichnete antagonistische Wirkung gegenueber Thromboxan A₂ sowie gegen Prostaglandin-endoperoxide. Sie inhibieren die Aggregation von Blutplaettchen und verhindern die Konstriktion der glatten Muskulatur sowie die Bronchokonstriktion.

60 Diese Eigenschaften machen sie zu wertvollen Heilmitteln zur Behandlung z. B. von kardiovaskulaeren Erkrankungen und von Asthma und zur Prophylaxe einer Schocklunge. Sie koennen weiterhin verwendet werden bei Organtransplantationen und Nierendialyse und sind geeignet, Rezidive bei Magengeschwueren zu verhindern. Eine besondere Bedeutung liegt in der Moeglichkeit, thrombotische Prozesse guenstig zu beeinflussen oder zu verhindern. Sie sind zur Behandlung peripherer arterieller Verschußkrankheiten geeignet und koennen 65 z. B. gegen cerebrale ischaemische Zustaeude eingesetzt werden.

Zusaetzlich vermoegen sie den Acetateinbau in Cholesterin zu hemmen und eignen sich daher auch zur Behandlung von Fettstoffwechselerkrankungen.

Ist R₁ eine Alkylgruppe, so seien darunter unverzeigte oder verzweigte Alkylgruppen mit 1—6 C-Atomen

verstanden. Bevorzugt sind die Methyl-, Ethyl- und die Hexylgruppe.

Als "Arylrest", allein oder in Verbindung mit einer Alkyl- oder Alkylenkette, sind in allen Fällen aromatische Kohlenwasserstoffe mit 6–14 C-Atomen, insbesondere der Phenyl-, der Biphenyl-, der Naphthyl- und der Fluorenylrest zu verstehen. Diese Arylreste können in allen möglichen Positionen ein- oder mehrfach substituiert sein, wobei als Substituenten Halogen, C₁–C₆ Alkyl, C₁–C₆ Alkyl, Hydroxyl, Trifluormethyl, Cyan, Nitro, Amino, C₁–C₆ Alkylamino, C₁–C₆ Dialkylamino, C₁–C₆ Acylamino, C₁–C₆ Acyl und Azid in Frage kommen.

Als Aralkylreste R₁ kommen solche in Frage, deren geradkettiger oder verzweigter Alkylenteil 1–5 Kohlenstoffatome enthält. Bevorzugte Aralkylreste R₁ sind der Phenethyl- und der 4-Chlor-phenethyl-rest.

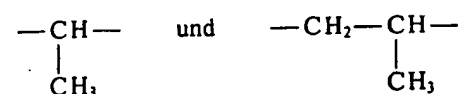
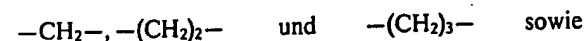
Unter Aralkenylresten R₁ sind solche zu verstehen, deren Alkenylenteil 2–3 Kohlenstoffatome enthält. Hier sind bevorzugt der Styrylrest und der 4-Chlor-styryl-rest. Unter Halogen ist Fluor, Chlor und Brom zu verstehen.

Als Alkylgruppen R₂ kommen geradkettige oder verzweigte mit 1–16 C-Atomen infrage, bevorzugt ist die Methylgruppe. Unter einer Aralkylgruppe R₂ seien solche verstanden, deren Alkylenteil 1–5 C-Atome enthält. Bevorzugte Aralkylreste sind Benzyl, 4-Chlor-benzyl, Phenethyl und 4-Chlor-phenethyl.

Unter Aralkenyl R₂ sind Gruppen zu verstehen, deren Alkenylenteil 3–4 C-Atome enthält, wobei bevorzugt an Cinnamyl und 4-Chlor-cinnamyl gedacht wird.

Die Acylreste R₂ leiten sich von aliphatischen Carbonsäuren mit 2–16 C-Atomen, von araliphatischen und von aromatischen Carbonsäuren ab. Bevorzugte Acylgruppen sind Acetyl, Isobutyryl, Cinnamoyl, Benzoyl, 4-Chlor-benzoyl und 4-Aminobenzoyl sowie n-Octanoyl und n-Hexadecanoyl.

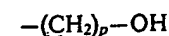
B bedeutet eine Bindung oder eine 1–3 C-Atome enthaltende Alkylenkette. Bevorzugt sind die folgenden Alkylketten:



A wird definiert als Alkylkette mit 1–6 C-Atomen, die durch Sauerstoff enthaltende Funktionen wie Oxo- oder Hydroxygruppen und ggf. zusätzliche Carboxylgruppen substituiert sein kann.

Bevorzugt sind die nachstehend aufgeführten Gruppen A:

1. A = eine unverzweigte oder verzweigte gesättigte oder einfach ungesättigte Alkylkette mit 2–6 C-Atomen, bevorzugt Ethyl, n-Propyl, n-Butyl sowie Propenyl.
2. A = eine unverzweigte oder verzweigte gesättigte Alkylkette, die endständig eine Hydroxygruppe trägt, insbesondere solche der Formel



in welcher p die Zahlen 1 bis 6 darstellen kann.

3. A = eine Acylgruppe $-\text{CO}-\text{R}_3$, wobei

a) R₃ = H (Formylrest) oder

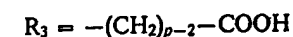
b) R₃ = ein unverzweigter oder verzweigter gesättigter Alkylrest mit 1–5 C-Atomen; bevorzugt sind Methyl, Ethyl, n-Propyl und n-Butyl.

c) R₃ = ein unverzweigter oder verzweigter gesättigter Alkylrest mit 1–5 C-Atomen, der endständig eine Hydroxygruppe trägt. Bevorzugt sind Verbindungen des Typs



mit p = 3, 4 und 5.

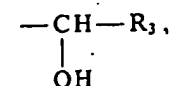
d) R₃ = eine unverzweigte oder verzweigte Alkylkette mit endständiger Carboxylfunktion, wobei bevorzugt sind Verbindungen der Form



mit p = 2 bis 6, insbesondere aber

p = 4 bis 6

4. A = eine Gruppe



wobei R₃ die oben angegebenen Bedeutungen hat.

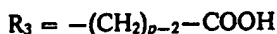
Für den Fall, daß R₃ ein wie unter 3 definierter Alkylrest ist, seien auch hier Methyl, Ethyl, n-Propyl und n-Butyl bevorzugt.

Ist R₃ dagegen eine Alkylgruppe mit endständiger Hydroxygruppe, so sind bevorzugt Verbindungen mit



wobei $p = 3, 4$ oder 5 bedeutet.

Stellt R_3 eine Alkylgruppe mit endstaendiger Carboxylfunktion dar, so werden bevorzugt solche Verbindungen, in denen



bedeutet, wobei p die Werte 4 oder 5 hat.

In allen Faellen soll der Begriff "Carboxylfunktion" auch Ester solcher Carbonsaeuren einschließen.

Als Ester kommen solche mit niederen einwertigen Alkoholen (wie z. B. Methanol oder Ethanol) oder mit mehrwertigen Alkoholen (wie z. B. Glycerin) infrage, es seien aber auch solche Alkohole eingeschlossen, die noch andere funktionelle Gruppen enthalten, wie z. B. Ethanolamin.

Beansprucht werden auch die "inneren Ester" der Hydroxycarbonsaeuren geeigneter Kettenlaenge, die Lactone.

Fuer den Fall, daß die Funktion A asymmetrische Kohlenstoffatome enthaelt, so seien sowohl die reinen optischen Isomeren als auch deren Gemische/Razemate umfaßt. Enthaelt der Rest A Doppelbindungen, so werden hier die reinen E- und Z-Isomeren sowie auch deren Gemische beansprucht.

Die Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel II ist dadurch gekennzeichnet, daß man a) ein Amin der allgemeinen Formel III



in welcher R_2 , B und A die oben angegebene Bedeutung haben,

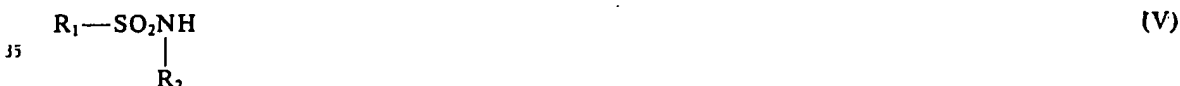
in an sich bekannter Weise mit einer Sulfonsaeure der allgemeinen Formel IV



in welcher R_1 hier und in allen folgenden Beispielen die oben angegebene Bedeutung hat, bzw. einem Derivat derselben umsetzt.

Anstelle der freien Amine III kann man auch deren Salze einsetzen.

b) ein Sulfonamid der allgemeinen Formel V



mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VI



zur Umsetzung bringt. X soll hier und in allen folgenden Erlaeuterungen eine reaktive Gruppe symbolisieren.

Fuer den Fall, daß A Hydroxygruppen enthalten soll, verwendet man in manchen Faellen vorteilhaft eine solche Verbindung VI, die an der Stelle der Hydroxygruppe eine Oxogruppe oder eine Esterfunktion (oder ggf. beide) enthaelt. Diese Gruppen werden im Anschluß an die erfolgte Reaktion zwischen V und VI zur Hydroxylfunktion reduziert.

c) Zur Herstellung von Verbindungen II, in denen R_2 die oben angegebene Bedeutung hat, jedoch kein Wasserstoffatom darstellt, kommt man auch durch nachtraegliches Einfuehren von R_2 , indem man eine Verbindung der allgemeinen Formel II a



mit einer Verbindung der allg. Formel VII



in der R_2 kein Wasserstoffatom darstellt,

umsetzt.

Bei Anwesenheit von Hydroxygruppen im Rest A gilt das unter b) Gesagte sinngemaeß.

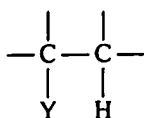
d) Zur Einfuehrung von Hydroxygruppen in den Rest A kommen folgende Verfahren infrage:

1. Reduktion einer Carbonylgruppe

2. Reduktion einer Carbonsaeure- oder einer Carbonsaeureester-funktion

3. Gleichzeitige Reduktion beider.

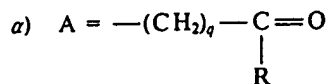
e) Die Einfuehrung von Doppelbindungen in den Rest A erfolgt, indem man aus einer in A enthaltenen Gruppe VIII



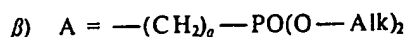
(VIII)

in welcher Y die Bedeutung Halogen oder Hydroxyl oder eine funktionell abgewandelte Hydroxylgruppe darstellt, HX abgespalten.

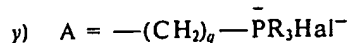
e₂) Eine weitere Möglichkeit besteht in der Umsetzung von Oxoverbindungen mit geeigneten phosphororganischen Verbindungen im Sinne (modifizierter) Wittig-Reaktionen. Als Ausgangsmaterial dienen in diesem Falle Verbindungen der allg. Formel II, in denen



bzw.



bzw.



bedeuten.

f) Durch Hydrieren der nach e) erhaltenen Verbindungen mit ungesättigtem Rest A erhält man analoge Verbindungen mit gesättigter Kohlenstoffkette. Derartige Verbindungen lassen sich auch durch Reduktion von in A enthaltenen Ketogruppen darstellen.

Als reaktive Derivate der Sulfonsäuren IV kommen insbesondere die Halogenide sowie die Ester infrage. Die Umsetzungen der Sulfonsäurehalogenide mit Verbindungen der allgemeinen Formel III erfolgen zweckmäßig unter Zusatz eines säurebindenden Mittels, wie z. B. Alkaliacetat, Natriumhydrogencarbonat, Natriumcarbonat, Natriumphosphat, Calciumoxid, Calciumcarbonat oder Magnesiumcarbonat. Diese Funktion können aber auch organische Basen wie z. B. Pyridin oder Triethylamin übernehmen, wobei als inertes Lösungsmittel z. B. Ether, Benzol, Methylenchlorid, Dioxan oder ein Ueberschuss des tertiären Amins dient.

Bei Einsatz anorganischer Säurebinder verwendet man als Reaktionsmedium z. B. Wasser, wässriges Ethanol oder wässriges Dioxan.

Zur Alkylierung der Sulfonamide V verwendet man Verbindungen VI, in denen X ein Halogenatom wie Chlor oder Brom darstellt, bevorzugt aber solche, in denen X eine Arylsulfonyloxygruppe darstellt, als Alkylierungsmittel dienen also bevorzugt Arylsulfonsäurealkylester, eine Methode, die in ihrer Anwendung auf Sulfonsäureamide z. B. bei Klamann et al., Monatshefte fuer Chemie Bd. 83 (1952), S. 871 beschrieben ist. Die Umsetzungen erfolgen in alkalischem Milieu. Bevorzugt ist als Reaktionsmedium heiße, konzentrierte Sodaaesung. Ist dagegen X ein Halogenatom, so setzt man ein Alkalisalz des Sulfonamids V, z. B. das Natriumsalz, mit VI (X = Chlor oder Brom) in polaren Lösungsmitteln wie z. B. Dimethylformamid um. Um eine Disubstitution des Sulfonamids V zu vermeiden, wird V zweckmäßig im Ueberschuß eingesetzt.

Soll im Anschluß an die Sulfonamidbildung eine Gruppe R₂ eingefuehrt werden, so geschieht dies durch Umsetzen einer Verbindung II, in der R₂ = H bedeutet, mit einem Säurehalogenid, wenn R₂ eine Acylgruppe darstellt.

Fuer alle anderen Bedeutungen von R₂ setzt man ein Halogenid (Chlorid oder Bromid) der allg. Formel VII ein, wobei unter den oben angegebenen Bedingungen gearbeitet wird.

Die Acylierung des Sulfonamids erfolgt in einem inerten Lösungsmittel wie Ether oder Methylenchlorid, als säurebindendes Agens verwendet man bevorzugt organische Basen wie Pyridin oder Triethylamin.

Die im Anschluß an die Sulfonamidbildung und ggf. nach Einfuehrung einer Gruppe R₂, möglichen Umwandlungen im Rest A lassen sich wie folgt beschreiben:

Zur Umwandlung einer Carbonylgruppe in eine Hydroxygruppe sind hier alle gängigen Verfahren einsetzbar. Bevorzugt ist die Reduktion mit komplexen Borhydriden, z. B. mit Natriumborhydrid, wobei protische Lösungsmittel wie Wasser, (wäßrige) Alkohole oder wäßriges Dioxan als Reaktionsmedium dienen. Bei Abwesenheit anderer reduzierbarer Gruppen kann die Reduktion auch mit komplexen Aluminiumhydriden wie LiAlH₄ durchgefuehrt werden, wobei hier aprotische Lösungsmittel wie Ether, THF oder Dioxan als Reaktionsmedium dienen. Die Carbonylreduktion kann aber auch mit katalytisch angeregtem Wasserstoff erfolgen, z. B. mit H₂/Raney-Nickel oder durch Umsetzen mit Nickel-Aluminium-Legierung in wäßrigem Alkali.

Zur Reduktion der Carboxylfunktion sind alle gängigen Reduktionsmittel geeignet, z. B. komplexe Hydride wie Lithiumaluminiumhydrid oder Boran-addukte wie z. B. BH₃ · THF. Die Reduktion kann aber auch vorteilhaft durch Reduzieren eines Derivates der Carbonsäure, z. B. eines gemischten Anhydrids aus der Carbonsäure und einem Kohlenstoffsäurehalbesten, erfolgen. Als Reduktionsmittel verwendet man hier bevorzugt komplexe Borhydride wie z. B. NaBH₄ in protischen Lösungsmitteln.

Zur Reduktion geeignete Derivate der Carbonsäuren sind z. B. auch deren Ester, welche sich nach literaturüblichen Methoden zur primären Alk. holen umsetzen lassen. Bevorzugte Reduktionsmittel sind auch hier komplexe Aluminiumhydride wie z. B. Lithiumalanat.

Soll die Carboxylfunktion reduziert werden, ohne daß eine gleichzeitig in A befindliche Oxogruppe mitreduziert wird, so ist letztere z. B. durch Ketalisierung intermediär zu schützen. Solche Hydroxy-ketone sind auch darstellbar, indem man sowohl die Ketogruppe als auch die Carboxylfunktion reduziert (wobei man die ebenfalls beanspruchten Diöle erhält) und anschließend die sekundäre Hydroxyfunktion selektiv zur Ketofunktion

5 xidiert. Hierzu geeignet ist z. B. aktives Mangandioxid.

Zur Einführung von Doppelbindungen in den Rest A eignen sich alle gängigen Eliminierungsreaktionen:

10 Abspaltung von Wasser aus Hydroxyverbindungen (sauerkatalysiert, durch Erwärmen mit z. B. Schwefelsäure oder 85proz. Phosphorsäure), Abspaltung von Halogenwasserstoff aus Halogeniden und von Sulfonsäuren aus Sulfonyloxyverbindungen (z. B. Tosyloxy) mittels starker Basen wie Kalium-tert.-butanolat oder DBU, und schließlich die Abspaltung von Essigsäure aus Acetoxyverbindungen und Xanthogensäure aus Xanthogenaten durch Erhitzen.

15 Zum Aufbau von Gruppen A, die eine Doppelbindung enthalten, eignet sich auch die Kondensation von zwei Komponenten, deren eine Oxogruppe, die andere dagegen eine Phosphoniumsalz-Gruppe (Wittig-Reaktion) oder eine Phosphonat-Gruppe (Wittig-Horner-Emmons-Reaktion) enthalten. Diese Reaktionen können in verschiedensten Lösungsmitteln wie z. B. Wasser, Methanol DMF, Ethylenglykol oder Glykolethern durchgeführt werden und verlaufen in Gegenwart von Basen wie z. B. Natriumcarbonat, Natriumalkoholaten, Natriumhydrid oder Butyllithium, wobei je nach Reaktionsbedingungen cis- oder trans-Isomere oder Gemische beider entstehen können.

20 Zur Herstellung von Verbindungen, in denen A eine gesättigte Alkylkette ist, kommt man durch Hydrierung von olefinischem A. Die Hydrierung wird vorzugsweise bei Normaldruck oder bei erhöhtem Druck in Gegenwart von Metallkatalysatoren z. B. Palladium oder Platin in Lösungsmitteln wie z. B. Essigsäure oder in niederen Alkoholen vorgenommen.

25 Weiterhin bevorzugt ist die Reduktion von Verbindungen, die im Rest A eine Hydroxy- oder eine Oxogruppe enthalten. Die Reduktion von Hydroxygruppen enthaltenden Verbindungen geschieht in Gegenwart starker Säuren wie z. B. einer Spur Perchlorsäure mittels Wasserstoff mit Hilfe von Palladium- oder Platinkatalysator. Zur Reduktion einer Oxogruppe eignen sich zahlreiche Verfahren. Die Reduktion kann z. B. nach Clemmensen mittels Zink/Salzsäure erfolgen, oder man bildet aus dem Keton zunächst ein Tosylhydrazon und reduziert dieses. Bevorzugt ist aber auch hier die Reduktion mittels katalytisch angeregtem Wasserstoff unter den oben angegebenen Bedingungen.

30 Zur Herstellung von Salzen mit pharmakologisch verträglichen organischen oder anorganischen Basen, wie z. B. Natriumhydroxyd, Kaliumhydroxid, Calciumhydroxid, Ammoniumhydroxid, Methylglukamin, Morpholin oder Ethanolamin können die Carbonsäuren mit den entsprechenden Basen umgesetzt werden. Auch Mischungen der Carbonsäuren mit einem geeigneten Alkalicarbonat bzw. -hydrogencarbonat kommen in Betracht.

35 Zur Herstellung von Arzneimitteln werden die Verbindungen der allgemeinen Formel II in an sich bekannter Weise mit geeigneten pharmazeutischen Trägersubstanzen, Aroma-, Geschmacks- und Farbstoffen gemischt und beispielsweise als Tabletten oder Dragees ausgeformt oder unter Zugabe entsprechender Hilfsstoffe in Wasser oder Öl, wie z. B. Olivenöl, suspendiert oder gelöst.

40 Die Substanzen der allgemeinen Formel II können in flüssiger oder in fester Form oral und parenteral appliziert werden. Als Injektionsmedium kommt vorzugsweise Wasser zur Anwendung, welches die bei Injektionslösungen üblichen Stabilisierungsmittel, Lösungsvermittler und/oder Puffer enthält. Derartige Zusätze sind z. B. Tartrat- oder Borat-Puffer, Ethanol, Dimethylsulfoxid, Komplexbildner (wie Ethylendiamintetraessigsäure), hochmolekulare Polymere (wie flüssiges Polyethylenoxid) zur Viskositätsregulierung oder Polyethylen-Derivate von Sorbitanhydriden.

45 Feste Trägerstoffe sind z. B. Stärke, Lactose, Mannit, Methylcellulose, Talkum, hochdisperse Kieselsäure, höhermolekulare Fettsäuren (wie Stearinsäure), Gelatine, Agar-Agar, Calciumphosphat, Magnesiumstearat, tierische und pflanzliche Fette oder feste hochmolekulare Polymere (wie Polyethylenglykole). Für die orale Applikation geeignete Zubereitungen können gewünschtenfalls Geschmacks- und Süßstoffe enthalten.

50 Die verabreichte Dosierung hängt vom Alter, der Gesundheit und dem Gewicht des Empfängers, dem Ausmaß der Krankheit, der Art gleichzeitiger gegebenenfalls durchgeführter weiterer Behandlungen, der Häufigkeit der Behandlungen und der Art der gewünschten Wirkung ab. Üblicherweise beträgt die tägliche Dosis der aktiven Verbindung 0,1 bis 50 mg/kg Körpergewicht. Normalerweise sind 0,5 bis 40 und vorzugsweise 1,0 bis 20 mg/kg/Tag in einer oder mehreren Anwendungen pro Tag wirksam, um die gewünschten Resultate zu erhalten.

Außer den in den Beispielen beschriebenen sind die folgenden Verbindungen bevorzugt:

- 55 1. Benzolsulfonsäure-[4-(4-hydroxy-1-oxo-butyl)phenethylamid]
2. 4-Chlor-benzolsulfonsäure-[4-(1,5-dihydroxy-pentyl)-phenethylamid]
3. 5-[4-[2-(4-Chlor-benzolsulfonylamino)ethyl]phenyl]-5-oxo-pentansäure
4. 5-[4-[2-(4-Chlor-benzolsulfonylamino)ethyl]phenyl]-5-hydroxy-pentansäure
5. 2-Methyl-benzolsulfonsäure-[4-(3-hydroxypropyl)phenethylamid]
- 60 6. 4-Chlor-benzolsulfonsäure-[4-(4-hydroxybutyl)-N-methyl-phenethylamid]
7. 4-Chlor-benzolsulfonsäure-[4-(4-hydroxybutyl)-N-phenethyl-phenethylamid]
8. 4-Chlor-benz sulf nsäure-[4-(4-hydroxybutyl)-N-benzyl-phenethylamid]
9. 4-Chlor-benzolsulfonsäure-[4-(5-hydroxypentyl)phenethylamid]
10. 4-[4-[2-(N-Acetyl-4-chlor-benzolsulf nylamino)ethyl]phenyl]-4-oxo-butansäure
- 65 11. 4-[4-[2-[N-(n-Octanoyl)-4-chlor-benzolsulfonylamino]ethyl]phenyl]-4-oxo-butansäure
12. 4-[4-[2-[N-(n-Hexadecanoyl)-4-chlor-benzolsulf nylamino]ethyl]phenyl]-4-oxo-butansäure
13. 4-[4-[2-[N-(4-Chlorbenzoyl)-4-chlor-benzolsulf nylamino]ethyl]phenyl]-4-oxo-butansäure
14. 4-[4-[2-(Naphthalin-1-sulfonylamino)ethyl]phenyl]-4-oxo-butansäure

15. Naphthalin-1-sulfonsaeure-[4-(3-hydroxypropyl)phenethylamid]

Beispiel 1

4-Chlor-benzolsulfonsaeure-(4-acetyl-phenethylamid)

Man rührt eine Suspension aus 10.0 g (50 mmol) 4-Acetyl-phenethylamin-hydrochlorid, 80 mL Methylenchlorid und 12.7 g (125 mmol) Triethylamin ca. 30 min lang und tropft dann bei 0°C langsam eine Lösung aus 11.8 g (56 mmol) 4-Chlorbenzolsulfonylchlorid und 50 mL Methylenchlorid zu. Nach 2 h Rühren bei Raumtemperatur wird mit Methylenchlorid verdünnt, mit Wasser, verd. HCl und wieder mit Wasser gewaschen, dann mit Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt kristallisiert man zweimal aus Ethanol um. Ausb. 11.7 g (69% d. Th.), Schmp. 97–99°C.

In Analogie dazu werden durch Umsetzen verschiedener Sulfonsaeurechloride mit den jeweils notwendigen Aminkomponenten hergestellt:

- 2) 4-Chlor-benzolsulfonsaeure-(4-acetyl-anilid)
Ausb. 94% d. Th., Schmp. 168–169°C (Isopropanol).
- 3) 4-Chlor-benzolsulfonsaeure-(4-acetyl-benzylamid)
Ausb. 41% d. Th., Schmp. 132–133°C (Toluol).
- 4) Benzolsulfonsaeure-(4-acetyl-phenethylamid)
Die Umsetzung erfolgte hier in reinem Pyridin.
Ausb. 42% d. Th., Schmp. 140–141°C (Ethanol).
- 5) 3,4-Dichlor-benzolsulfonsaeure-(4-acetyl-phenethylamid)
Ausb. 80% d. Th., Schmp. 132–133°C (Toluol).
- 6) 4-Brom-benzolsulfonsaeure-(4-acetyl-phenethylamid)
Ausb. 91% d. Th., Schmp. 130–131°C (Toluol).
- 7) 4-Fluor-benzolsulfonsaeure-(4-acetyl-phenethylamid)
Ausb. 72% d. Th., Schmp. 106–107°C (Ethylacetat).
- 8) 4-Methoxy-benzolsulfonsaeure-(4-acetyl-phenethylamid)
Ausb. 86% d. Th., Schmp. 122–123°C (Isopropanol).
- 9) 4-Isopropyl-benzolsulfonsaeure-(4-acetyl-phenethylamid)
Ausb. 66% d. Th., Schmp. 124–126°C (Ethanol).
- 10) Methansulfonsaeure-(4-acetyl-phenethylamid)
Ausb. 40% d. Th., Schmp. 80–81°C (Toluol).
- 11) 3-Chlor-benzolsulfonsaeure-(4-Propionyl-phenethylamid)
Ausb. 96% d. Th., Schmp. 136–139°C (Toluol).
- 12) 4-Chlor-benzolsulfonsaeure-(4-propionyl-anilid)
Ausb. 62% d. Th., Schmp. 167–169°C.
- 13) 4-Chlor-benzolsulfonsaeure-(4-propionyl-benzylamid)
Ausb. 89% d. Th., Schmp. 128°C (Toluol).
- 14) Benzolsulfonsaeure-(4-propionyl-phenethylamid)
Ausb. 77% d. Th., Schmp. 116°C (Ethanol).
Oxim: Schmp. 119–120°C.
- 15) 2-Chlor-benzolsulfonsaeure-(4-propionyl-phenethylamid)
Ausb. 84% d. Th., Schmp. 102–103°C (Isopropanol).
- 16) 4-Chlor-benzolsulfonsaeure-(4-propionyl-phenethylamid)
Ausb. 82% d. Th., Schmp. 101–102°C (Heptan + Toluol).
- 17) 4-Brom-benzolsulfonsaeure-(4-propionyl-phenethylamid)
Ausb. 88% d. Th., Schmp. 99°C (Ethanol).
- 18) 4-Methoxy-benzolsulfonsaeure-(4-propionyl-phenethylamid)
Ausb. 82% d. Th., Schmp. 107°C (Isopropanol).
- 19) 4-Hydroxy-benzolsulfonsaeure-(4-propionyl-phenethylamid)
Ausb. 45% d. Th., Schmp. 125–126°C (Isopropanol).
- 20) 4-Cyano-benzolsulfonsaeure-(4-propionyl-phenethylamid)
Ausb. 75% d. Th., Schmp. 126–127°C (Isopropanol).
- 21) Benzolsulfonsaeure-(4-butyroyl-phenethylamid)
Ausb. 67% d. Th., Schmp. 88–90°C (Isopropanol).
- 22) 4-Chlor-benzolsulfonsaeure-(4-butyroyl-phenethylamid)
Ausb. 82% d. Th., Schmp. 87–88°C (Toluol + Heptan).
- 23) 4-Acetylaminobenzolsulfonsaeure-(4-butyroyl-phenethylamid)
Ausb. 78% d. Th., Schmp. 141–143°C (Methanol).
- 24) 4-Chlor-benzolsulfonsaeure-[3-(4-butyroyl-phenyl)-propylamid]
Ausb. 85% d. Th., Schmp. 77–78°C (Toluol).

Das als Ausgangsmaterial verwendete 4-Propionyl-phenethylamin wird auf folgendem Wege dargestellt:

Zu einer Suspension aus 142.5 g (1.55 mol) Propionyl-chlorid, 96.5 g (0.6 mol) N-Acetyl-phenethylamin und 450 mL 1,1,2,2-Tetrachlorethan gibt man unter Rühren bei 0–5°C portionsweise 260 g (1.95 mol) AlCl₃, rührt weitere 5 Std. bei Eiskühlung und gießt schließlich auf Eis. Man trennt nun die org. Phase ab, extrahiert die wäßrige Phase mit Methylenchlorid, vereinigt die Methylenchloridlösung mit der Tetrachlorethan-Lösung und wäscht zweimal mit Wasser. Nach Trocknen mittels Natriumsulfat wird i. Vak. eingedampft und der

Rueckstand aus einem Essigester-Ligroin-Gemisch umkristallisiert. Ausb. 96.1 g (73% d. Th.) 4-Propionyl-N-acetyl-phenethylamin mit dem Schmp. 94.5–95°C.

Ein Gemisch aus 60.0 g (273 mmol) 4-Propionyl-N-acetyl-phenethylamin und 500 mL 4 N HCl wird 10 Stdn. im siedenden Wasserbad erhitzt, dann dampft man i. Vak. ein und kristallisiert aus Ethanol um. Ausb. 47.8 g (82% d. Th.) 4-Propionyl-phenethylamin-hydrochlorid mit dem Schmp. 223–224°C.

Das als Ausgangsmaterial dienende 4-Butyryl-phenethylamin wird in analoger Weise hergestellt:

4-Butyryl-N-acetyl-phenethylamin

Ausb. 87% d. Th., Schmp. 99–101°C (Wasser)

4-Butyryl-phenethylamin

Ausb. 89% d. Th., Schmp. d. Hydrochlorids: 228–231°C.

Beispiel 2

4-Brom-benzolsulfonsaeure-[4-(1-hydroxyethyl)phenethylamid]

Man loest 11.4 g (29.8 mmol) 4-Brom-benzolsulfonsaeure-(4-acetyl-phenethylamid) in einem Gemisch aus 40 mL Methanol und 100 mL Ethanol und traegt nun bei 0°C portionsweise 0.85 g (22.4 mmol) Natriumborhydrid ein. Anschliessend wird zwei Stunden bei Raumtemperatur geruehrt, dann i. Vak. eingedampft. Nach Zugabe von verd. HCl wird mit Methylenchlorid ausgeschuettelt und die Methylenchloridphase mittels Na₂SO₄ getrocknet. Danach dampft man ein und kristallisiert den Rueckstand aus Toluol um.

Ausb. 10.4 g (91% d. Th.), Schmp. 125–127°C.

In Analogie dazu lassen sich herstellen:

2) 4-Chlor-benzolsulfonsaeure-[4-(1-hydroxyethyl)anilid]

Ausb. 65% d. Th., Schmp. 103–104°C (waehr. Ethanol).

3) 4-Chlor-benzolsulfonsaeure-[4-(1-hydroxyethyl)benzylamid]

Ausb. 85% d. Th., Schmp. 103–104°C (Toluol).

4) Benzolsulfonsaeure-[4-(1-hydroxyethyl)phenethylamid]

Ausb. 64% d. Th., Schmp. 98–100°C (Toluol).

5) 4-Chlor-benzolsulfonsaeure-[4-(1-hydroxyethyl)phenethylamid]

Ausb. 82% d. Th., Schmp. 105–107°C (Toluol).

6) 3,4-Dichlor-benzolsulfonsaeure-[4-(1-hydroxyethyl)-phenethylamid]

Ausb. 96% d. Th., Schmp. 108–109°C (Heptan + Toluol).

7) 4-Fluor-benzolsulfonsaeure-[4-(1-hydroxyethyl)phenethylamid]

Ausb. 73% d. Th., Schmp. 99°C (Ethylacetat).

8) 4-Methoxy-benzolsulfonsaeure-[4-(1-hydroxyethyl)phenethylamid]

Ausb. 73% d. Th., Schmp. 84–85°C (Toluol).

und aus den entsprechenden Benzolsulfonsaeure-(4-propionyl-phenethylamiden) die folgenden Verbindungen:

9) 4-Chlor-benzolsulfonsaeure-[4-(1-hydroxypropyl)benzylamid]

Ausb. 48% d. Th., Schmp. 102–103°C (Toluol).

10) Benzolsulfonsaeure-[4-(1-hydroxypropyl)phenethylamid]

Ausb. 62% d. Th., Schmp. 107°C (Essigester).

11) 3-Chlor-benzolsulfonsaeure-[4-(1-hydroxypropyl)phenethylamid]

Ausb. 95% d. Th., honigartig.

12) 4-Chlor-benzolsulfonsaeure-[4-(1-hydroxypropyl)phenethylamid]

Ausb. 62% d. Th., Schmp. 135–136°C (Toluol).

13) 4-Brom-benzolsulfonsaeure-[4-(1-hydroxypropyl)phenethylamid]

Ausb. 96% d. Th., Schmp. 148–149°C (Ethanol).

Aus den entsprechenden Benzolsulfonsaeure-(4-butyryl-phenethylamiden) lassen sich in analoger Weise folgende Verbindungen darstellen:

14) Benzolsulfonsaeure-[4-(1-hydroxybutyl)phenethylamid]

Ausb. 73% d. Th., Schmp. 107–108°C (waehr. Ethanol).

15) 4-Chlor-benzolsulfonsaeure-[4-(1-hydroxybutyl)phenethylamid]

Ausb. 90% d. Th., Schmp. 127–128°C (Toluol)

16) 4-Chlor-benzolsulfonsaeure-[3-(4-(1-hydroxybutyl)phenyl)-propylamid]

Ausb. 95% d. Th., Schmp. 78–79°C (Heptan + Toluol).

Beispiel 3

Benzolsulfonsaeure-(4-n-propyl-phenethylamid)

a) 4-n-Propyl-N-acetyl-phenethylamin

Man hydriert in der Schuettelente bei Raumtemperatur und Normaldruck eine methanolische Loesung von 4-Propionyl-N-acetyl-phenethylamin in Gegenwart von Palladium-auf-Kohle-Katalysator, saugt ab, dampft i. Vak. ein und erhaelt in quantitativer Ausbeute 4-n-Propyl-N-acetyl-phenethylamin mit dem Schmp. 52°C.

b) 4-n-Propyl-phenethylamin

Man haelt ein Gemisch aus 9.3 g (45 mmol) 4-n-Propyl-N-acetyl-phenethylamin, 68 mL 2 N NaOH und 40 mL Ethanol 20 h auf Rueckflußtemperatur, kuehlt ab und saeuert mit HCl an. Danach wird das Ethanol abdestilliert und die waehrige Phase mit Essigester extrahiert. Man macht sie mit KOH stark alkalisch, extrahiert mehrmals

mit Ether, trocknet die vereinigten Etherphasen mittels KOH und dampft ein. Es bleiben 4.6 g (62% d. Th.) oeliges Produkt zurueck, welches ohne weitere Reinigung in die naechste Umsetzung eingebracht wird.
 c) Benzolsulfonsaeure-(4-n-propyl-phenethylamid)
 Das nach b) erhaltene Produkt wird in Analogie zu Beispiel 1 mit Benzolsulfochlorid umgesetzt, Ausb. 66% d. Th., farbl. Oel.

Beispiel 4

4-Chlor-benzolsulfonsaeure-[4-(1-propenyl)phenethylamid]

- a) 4-Chlor-benzolsulfonsaeure-[4-(1-chlorpropyl)phenethylamid]
 Ein Gemisch aus 26.7 g (75.4 mmol) 4-Chlor-benzolsulfonsaeure-[4-(1-hydroxypropyl)phenethylamid, 200 mL Methylenchlorid und 100 mL conc. HCl wird 1 h kraeftig geruehrt, dann verduennt man mit Wasser und trennt die CH_2Cl_2 -Phase ab.
 Man waescht sie mit Wasser und NaHCO_3 -Loesung, trocknet mit Natriumsulfat und dampft ein. Ausb. quant., Schmp. 90–91°C.
 b) 4-Chlor-benzolsulfonsaeure-[4-(1-propenyl)-phenethylamid]
 1.86 g (5 mmol) des nach a) erhaltenen Produktes werden im Stickstoffstrom auf 150°C erhitzt, bis die HCl-Entwicklung nachlaeßt. Danach nimmt man in Methylenchlorid auf, verruehrt mit Kieselgel, saugt ab und dampft ein. Der Rueckstand wird in Toluol geloest und an einer kurzen Kieselgel-Saeule chromatographiert.
 Ausbeute: 1.04 g (62% d. Th.), Schmp. 149–150°C
 In analoger Weise stellt man dar:
 2) a) Benzolsulfonsaeure-[4-(1-chlorpropyl)phenethylamid]
 Ausb. 96% d. Th., Schmp. 56–57°C
 b) Benzolsulfonsaeure-[4-(1-propenyl)phenethylamid]
 Ausb. 65% d. Th., Schmp. 40–43°C.
 sowie
 3) a) 4-Brom-benzolsulfonsaeure-[4-(1-chlorpropyl)phenethylamid]
 Ausb. 96% d. Th., Schmp. 83–85°C.
 und daraus
 b) 4-Brom-benzolsulfonsaeure-[4-(1-propenyl)phenethylamid]
 Ausb. 34% d. Th., Schmp. 153–155°C.

Beispiel 5

4-Chlor-benzolsulfonsaeure-(4-formyl-phenethylamid)

Ein Gemisch aus 11.0 g (33.8 mmol) 4-Chlor-benzolsulfonsaeure-(4-hydroxymethyl-phenethylamid), 250 mL Methylenchlorid und 30 g aktivem Mangandioxid wird 5 Stdn. bei Raumtemperatur geruehrt, dann saugt man das Mangandioxid ab und dampft das Filtrat ein. Ausb. 10.3 g (94% d. Th.), Schmp. 127–128°C.
 Eine andere Oxidationsmethode wurde angewandt zur Herstellung von
 4-Chlor-benzolsulfonsaeure-[4-(3-oxopropyl)phenethylamid]
 In eine Loesung aus 12.8 g (59.4 mmol) Pyridiniumchlorochromat und 250 mL Methylenchlorid traegt man unter Ruehren bei Raumtemperatur 14.0 g (39.6 mmol) 4-Chlor-benzolsulfonsaeure-[4-(3-hydroxypropyl)phenethylamid] ein. ruehrt eine weiter Stunde und gießt von Ungeloestem ab. Die Methylenchloridphase chromatographiert man mit einer kurzen Saeule (Kieselgel/Methylenchlorid) und dampft ein.
 Ausb. 10.8 g (78% d. Th.), Schmp. 65–66°C.
 Oxim: Schmp. 156–158°C (Toluol).

Beispiel 6

4-Chlor-benzolsulfonsaeure-[4-(3-oxo-but-1-enyl)phenethylamid]

Man haelt ein Gemisch aus 3.2 g (10 mmol) 4-Chlor-benzolsulfonsaeure-(4-formyl-phenethylamid], 50 mL abs. Toluol und 3.2 g (10 mmol) 1-Triphenyl-phosphoranylidene-2-propanon 5 Stdn. auf Rueckflußtemperatur, kuehlt dann ab, verruehrt mit Kieselgel und saugt ab. Das Filtrat wird eingedampft und durch Saeulenchromatografie (Kieselgel/Methylenchlorid) gereinigt.
 Ausb. 1.3 g (36% d. Th.), Schmp. 111–113°C.

Beispiel 7

3-Trifluormethyl-benzolsulfonsaeure-[4-(2-hydroxyethyl)-phenethylamid]

- a) Durch Umsetzen von 3-Trifluormethyl-benzolsulfochlorid mit 4-(2-Amin ethyl)phenylestigsaeure-ethylester in Analogie zu Beispiel 1 erhaelt man in 76% d. Th. 4-[2-(3-Trifluormethyl-benz sulfonylamino)ethyl]phenyl-es-sigsaeure-ethylester mit dem Schmp. 95–97°C (Ethylacetat). Die daraus durch Hydrolyse dargestellte Saeure schmilzt bei 119–120°C (Toluol).
 b) In eine Suspension aus 0.92 g (24 mmol) Lithiumalanat und 300 mL abs. Ether tropft man bei Raumtemperatur

- eine Lösung aus 10,0 g (24 mmol) 4-[2-(3-Trifluormethyl-benzylsulfonamino)ethyl]phenyllessigsäure-ethylester und 200 mL Ether und erhält anschließend drei Stunden auf Rückflußtemperatur. Nach dem Zersetzen des Ansatzes mit kalter verd. Essigsäure trennt man die Etherphase ab, schüttelt die wäßrige Phase mit Ether aus, vereinigt die Etherphasen und trocknet mit Natriumsulfat. Man dampft nun ein und kristallisiert den festen Rückstand aus Toluol um.
- 5 Ausb. 7,6 g (85% d. Th.) der Titelverbindung, Schmp. 70–72°C.
Reduziert man in analoger Weise die entsprechenden Benzoesäure-ethylester, so erhält man zum Beispiel
- 2) 4-Chlor-benzolsulfonsäure-(4-hydroxymethyl-phenethylamid)
Ausb. 85% d. Th., Schmp. 142–143°C (Toluol + Ethanol),
und durch Reduktion der entsprechenden Phenyllessigsäureester die folgenden Verbindungen:
- 10 3) 4-Chlor-benzolsulfonsäure-[4-(2-hydroxyethyl)anilid]
Ausb. 65% d. Th., Schmp. 106–108°C (Toluol)
aus 4-(4-Chlor-benzolsulfonylamino)phenyllessigsäure-ethylester, welcher in Analogie zu Bsp. 1 aus 4-Chlor-benzolsulfochlorid und 4-Amino-phenyllessigsäure-ethylester dargestellt wird. Ausb. 87% d. Th., Schmp. 95–97°C.
- 15 4) 4-Chlor-benzolsulfonsäure-[4-(2-hydroxyethyl)benzylamid]
Ausb. 61% d. Th., Schmp. 125–127°C (Toluol + Ethanol).
aus 4-(4-Chlor-benzolsulfonylaminomethyl)phenyllessigsäure-ethylester, welcher in Analogie zu Bsp. 1 aus 4-Chlor-benzolsulfochlorid und 4-Aminomethyl-phenyllessigsäure-ethylester dargestellt wird.
- 20 5) Benzolsulfonsäure-[4-(2-hydroxyethyl)phenethylamid]
Ausb. 95% d. Th., Schmp. 70–72°C
aus 4-[2-(Benzolsulfonylamino)ethyl]phenyllessigsäure-ethylester, welcher in Analogie zu Beispiel 1 aus Benzolsulfochlorid und
- 25 4-(2-Aminoethyl)phenyllessigsäure-ethylester dargestellt wird.
Ausb. 87% d. Th., farbloses Öl.
- 6) 4-Chlor-benzolsulfonsäure-[4-(2-hydroxyethyl)phenethylamid]
Ausb. 78% d. Th., Schmp. 84–86°C (Toluol).
aus 4-[2-(4-Chlor-benzolsulfonylamino)ethyl]phenyllessigsäure-ethylester, welcher in Analogie zu Beispiel 1 aus
- 30 4-Chlor-benzolsulfochlorid und 4-(2-Aminoethyl)phenyl-lessigsäure-ethylester dargestellt wird. Ausb. 84% d. Th., Schmp. 93–95°C (Heptan + Toluol).
- 7) 4-Fluor-benzolsulfonsäure-[4-(2-hydroxyethyl)phenethylamid]
Ausb. 81% d. Th., Schmp. 78–80°C (Toluol).
aus 4-[2-(4-Fluor-benzolsulfonylamino)ethyl]phenyllessigsäure-ethylester, welcher in Analogie zu Beispiel 1 aus
- 35 4-Fluor-benzolsulfochlorid und 4-(2-Aminoethyl)-phenyllessigsäure-ethylester dargestellt wird.
Ausb. 87% d. Th., Schmp. 79–81°C (Ethylacetat).
- 8) 4-Methoxy-benzolsulfonsäure-[4-(2-hydroxyethyl)phenethylamid]
Ausb. 58% d. Th., Schmp. 87–89°C (Toluol).
aus 4-[2-(4-Methoxy-benzolsulfonylamino)ethyl]phenyl-lessigsäure-ethylester, welcher in Analogie zu Beispiel 1
- 40 aus 4-Methoxy-benzolsulfochlorid und 4-(2-Aminoethyl)-phenyllessigsäure-ethylester dargestellt wird.
Ausb. 87% d. Th., Schmp. 85–87°C.
- 9) 4-Isopropyl-benzolsulfonsäure-[4-(2-hydroxyethyl)phenethylamid]
Ausb. 92% d. Th., Schmp. 81–82°C (Toluol).
aus 4-[2-(4-Isopropyl-benzolsulfonylamino)ethyl]phenyl-lessigsäure-ethylester, welcher in Analogie zu Bei-
- 45 spiel 1 aus 4-Isopropyl-benzolsulfochlorid und 4-(2-Aminoethyl)-phenyllessigsäure-ethylester dargestellt wird.
Ausb. 72% d. Th., Schmp. 65–67°C (Isopropanol).
- Aus den entsprechenden 3-Phenyl-propionsäureestern lassen sich in analoger Weise zum Beispiel folgende Verbindungen herstellen:
- 10) 4-Chlor-benzolsulfonsäure-[4-(3-hydroxypropyl)anilid]
50 Ausb. 92% d. Th., farbl. Öl.
aus 3-[4-(4-Chlor-benzolsulfonylamino)phenyl]propionsäure-ethylester, welcher in Analogie zu Beispiel 1 aus 4-Chlor-benzolsulfonylchlorid und 3-(4-Aminophenyl)-propionsäure-ethylester dargestellt wird.
Ausb. 84% d. Th., Schmp. 101–102°C.
- 11) 4-Chlor-benzolsulfonsäure-[4-(3-hydroxypropyl)benzylamid]
55 Ausb. 74% d. Th., Schmp. 92–94°C (Toluol).
aus 3-[4-(4-Chlor-benzolsulfonylaminomethyl)phenyl]-propionsäure-ethylester, welcher in Analogie zu Beispiel 1 aus 4-Chlor-benzolsulfonylchlorid und
- 3-[4-(Aminomethyl)phenyl]propionsäure-ethylester dargestellt wird. Ausb. 71% d. Th., Schmp. 93–94°C (Toluol).
- 60 12) 4-Fluor-benzolsulfonsäure-[4-(3-hydroxypropyl)phenethylamid]
Ausb. 90% d. Th., Schmp. 77–79°C (Toluol).
aus 3-[4-[2-(4-Fluor-benzylsulfonylamino)ethyl]phenyl]-propionsäure-ethylester, welcher in Analogie zu Beispiel 1 aus 4-Fluor-benzolsulfochlorid und 3-[4-(2-Aminoethyl)phenyl]propionsäure-ethylester dargestellt wird.
Ausb. 85% d. Th., Schmp. 52–54°C (Cyclohexan + Toluol).
- 65 13) 4-Chlor-benzolsulfonsäure-[4-(3-hydroxypropyl)phenethylamid]
Ausb. 75% d. Th., Schmp. 85–86°C (Heptan + Butylacetat)
aus 3-[4-[2-(4-Chlor-benzolsulfonylamino)ethyl]phenyl]-propionsäure-ethylester, Schmp. 65°C (Heptan + Toluol).

- 14) 3-Chlor-benzolsulfonsaeure-[4-(3-hydroxypropyl)phenethylamid]
 Ausb. 74% d. Th., Schmp. 84—86°C (Heptan + Toluol).
 aus 3-[4-[2-(3-Chlor-benzolsulfonnylamino)ethyl]phenyl]-propionsaeure-ethylester, welcher in Analogie zu Beispiel 1 aus 3-Chlor-benzolsulfochlorid und 3-[4-(2-Aminoethyl)-phenyl]propionsaeure-ethylester dargestellt wird.
- Ausb. 94% d. Th., Schmp. 55—57°C.
- 15) 3-Trifluormethyl-benzolsulfonsaeure-[4-(3-hydroxypropyl)-phenethylamid]
 Ausb. 74% d. Th., Schmp. 64—65°C (Ligroin + Toluol).
 aus 3-[4-[2-(3-Trifluormethyl-benzolsulfonnylamino)ethyl]-phenyl]propionsaeure-ethylester, Schmp. 40—41°C (Ligroin).
- 16) Methansulfonsaeure-[4-(3-hydroxypropyl)phenethylamid]
 Ausb. 67% d. Th., Schmp. 81—82°C (Wasser)
 aus 3-[4-[2-(Methansulfonnylamino)ethyl]phenyl]propionsaeure-ethylester, welcher in Analogie zu Beispiel 1 aus Methansulfochlorid und 3-[4-(2-Aminoethyl)phenyl]-propionsaeure-ethylester dargestellt wird.
- Ausb. 78% d. Th., Schmp. 55—56°C (Ether).
- 17) n-Hexansulfonsaeure-[4-(3-hydroxypropyl)phenethylamid]
 Ausb. 69% d. Th., Schmp. 83—84°C (Wasser)
 aus 3-[4-[2-(n-Hexansulfonnylamino)ethyl]phenyl]-propionsaeure-ethylester, welcher in Analogie zu Beispiel 1 aus n-Hexansulfonnylchlorid und 3-[4-(2-Aminoethyl)phenyl]propionsaeure-ethylester dargestellt wird.
- Ausb. 84% d. Th., Schmp. 60—61°C (Wasser).
- 18) Cyclohexansulfonsaeure-[4-(3-hydroxypropyl)phenethylamid]
 Ausb. 87% d. Th., Schmp. 85—86°C (Toluol)
 aus 3-[4-[2-(Cyclohexansulfonnylamino)ethyl]phenyl]-propionsaeure-ethylester, welcher in Analogie zu Beispiel 1 aus Cyclohexan-sulfonnylchlorid und 3-[4-(2-Aminoethyl)phenyl]propionsaeure-ethylester dargestellt wird.
- Ausb. 73% d. Th., farbloses Oel.
- Aus entsprechenden 4-Phenyl-buttersaeure-ethylestern werden analog die folgenden (4-Hydroxybutyl)phenyl-Verbindungen dargestellt:
- 19) 4-Fluor-benzolsulfonsaeure-[4-(4-hydroxybutyl)phenethylamid]
 Ausb. 75% d. Th., Schmp. 82—84°C (Toluol).
 aus 4-[4-[2-(4-Fluor-benzolsulfonnylamino)ethyl]phenyl]-buttersaeure-ethylester, welcher in Analogie zu Beispiel 1 aus 4-Fluor-benzolsulfochlorid und 4-[4-(2-Aminoethyl)phenyl]buttersaeure-ethylester dargestellt wird.
- Ausb. 92% d. Th., farbloses Oel.
- 20) 3-Chlor-benzolsulfonsaeure-[4-(4-hydroxybutyl)phenethylamid]
 Ausb. 84% d. Th., Schmp. 85—86°C (Heptan + Toluol).
 aus 4-[4-[2-(3-Chlor-benzolsulfonnylamino)ethyl]phenyl]-buttersaeure-ethylester, welcher in Analogie zu Beispiel 1 aus 3-Chlor-benzolsulfochlorid und 4-[4-(2-Aminoethyl)phenyl]buttersaeure-ethylester dargestellt wird.
- Ausb. 92% d. Th., Schmp. 34—36°C (wachsartig).
- 21) 4-Chlor-benzolsulfonsaeure-[4-(4-hydroxybutyl)phenethylamid]
 Ausb. 87% d. Th., Schmp. 83—85°C (Heptan + Toluol).
 aus 4-[4-[2-(4-Chlor-benzolsulfonnylamino)ethyl]phenyl]-buttersaeure-ethylester, welcher in Analogie zu Beispiel 1 aus 4-Chlor-benzolsulfochlorid und 4-[4-(2-Aminoethyl)phenyl]buttersaeure-ethylester dargestellt wird.
- Ausb. 91% d. Th., Schmp. 55—58°C.
- 22) 3,4-Dichlor-benzolsulfonsaeure-[4-(4-hydroxybutyl)phenethylamid]
 Ausb. 71% d. Th., Schmp. 95—97°C (Heptan + Toluol).
 aus 4-[4-[2-(3,4-Dichlor-benzolsulfonnylamino)ethyl]phenyl]-buttersaeure-ethylester, welcher in Analogie zu Beispiel 1 aus 3,4-Dichlor-benzolsulfochlorid und 4-[4-(2-Aminoethyl)phenyl]buttersaeure-ethylester dargestellt wird.
- Ausb. 86% d. Th., Schmp. 70—73°C.
- 23) 4-Brombenzolsulfonsaeure-[4-(4-hydroxybutyl)phenethylamid]
 Ausb. 89% d. Th., Schmp. 84—85°C (Heptan + Toluol).
 aus 4-[4-[2-(4-Brom-benzolsulfonnylamino)ethyl]phenyl]-buttersaeure-ethylester, welcher in Analogie zu Beispiel 1 aus 4-Brom-benzolsulfochlorid und 4-[4-(2-Aminoethyl)-phenyl]buttersaeure-ethylester dargestellt wird.
- Ausb. 90% d. Th., Schmp. 63—64°C.
- 24) 4-Hydroxy-benzolsulfonsaeure-[4-(4-hydroxybutyl)phenethylamid]
 Ausb. 63% d. Th., Schmp. 111—112°C (Toluol).
 aus 4-[4-[2-(4-Hydroxy-benzolsulfonnylamido)ethyl]phenyl]-buttersaeure-ethylester, welcher in Analogie zu Beispiel 1 aus 4-Hydroxy-benzolsulfochlorid und 4-[4-(2-Aminoethyl)phenyl]buttersaeure-ethylester dargestellt wird.
- Ausb. 86% d. Th., farbloses Oel.
- 25) 4-Chlor-benzolsulfonsaeure-(3-[4-(4-hydroxybutyl)phenyl]-propylamid)
 Ausb. 81% d. Th., Schmp. 95—97°C (Toluol).
 aus 4-[4-[3-(4-Chlor-benzolsulfonnylamino)propyl]phenyl]-buttersaeure-ethylester, welcher in Analogie zu Beispiel 1 aus 4-Chlor-benzolsulfochlorid und 4-[4-(3-Aminopropyl)-phenyl]buttersaeure-ethylester dargestellt wird.
- Ausb. 92% d. Th., Schmp. 71—73°C (Heptan + Toluol).

26) 3-Trifluormethyl-benzolsulfonsaeure-[4-(4-hydroxybutyl)-phenethylamid]

Ausb. 97% d. Th., Schmp. 72–73°C (Ligroin + Toluol).

aus 4-[4-[2-(3-Trifluormethyl-benzolsulfonylamino)ethyl]-phenyl]buttersaeure-ethylester, welcher in Analogie zu Beispiel 1 aus 3-Trifluormethyl-benzolsulfochlorid und 4-[4-(2-Aminoethyl)phenyl]buttersaeure-ethylester dargestellt wird.

Ausb. 92% d. Th., farbloses Oel.

27) 3-Methoxy-benzolsulfonsaeure-[4-(4-hydroxybutyl)phenethylamid]

Ausb. 77% d. Th., farbloses Oel, $n_D^{20} = 1.5591$.

aus 4-[4-[2-(3-Methoxy-benzolsulfonylamino)ethyl]-phenyl]-buttersaeure-ethylester, welcher in Analogie zu Beispiel 1 aus 3-Methoxy-benzolsulfochlorid und 4-[4-(2-Aminoethyl)phenyl]buttersaeure-ethylester dargestellt wird.

Ausb. 92% d. Th., farbl. Oel.

28) 3,4-Dimethoxy-benzolsulfonsaeure-[4-(4-hydroxybutyl)-phenethylamid]

Ausb. 79% d. Th., Schmp. 107–109°C (Ethylacetat).

aus 4-[4-[2-(3,4-Dimethoxy-benzolsulfonylamino)ethyl]-phenyl]-buttersaeure-ethylester, welcher in Analogie zu Beispiel 1 aus 3,4-Dimethoxy-benzolsulfochlorid und 4-[4-(2-Aminoethyl)phenyl]buttersaeure-ethylester dargestellt wird.

Ausb. 72% d. Th., farbloses Oel.

Beispiel 8

4-Azido-benzolsulfonsaeure-[4-(2-hydroxyethyl)phenethylamid]

Zu einer eiskalten Loesung aus 5.5 g (33 mmol) 4-(2-Hydroxyethyl)phenethylamin, 100 mL Methylenchlorid und 3.4 g (33 mmol) Triethylamin tropft man langsam eine Loesung aus 7.2 g (33 mmol) 4-Azido-benzolsulfonylchlorid und 50 mL Methylenchlorid. Anschließend laeßt man eine Stunde bei Eistemperatur nachreagieren. Das Gemisch wird nun zweimal mit verd. Schwefelsaeure, dann zweimal mit Wasser ausgeschuettelt, mit Natriumsulfat getrocknet und schließlich eingedampft. Man kristallisiert zweimal aus Toluol um und erhaelt 7.8 g (64% d. Th.) Produkt mit dem Schmp. 90–92°C (Toluol).

In Analogie dazu erhaelt man:

2) 4-Cyan-benzolsulfonsaeure-[4-(2-hydroxyethyl)phenethylamid]

Ausb. 51% d. Th., Schmp. 106–108°C (Toluol)

aus 4-Cyan-benzolsulfochlorid und

4-(2-Hydroxyethyl)phenethylamin.

3) 4-Brom-benzolsulfonsaeure-[4-(3-hydroxypropyl)phenethylamid]

Ausb. 78% d. Th., Schmp. 82–84°C (Heptan + Toluol)

aus 4-Brom-benzolsulfochlorid und

4-(3-Hydroxypropyl)phenethylamin.

4) 4-Azido-benzolsulfonsaeure-[4-(3-hydroxypropyl)phenethylamid]

Ausb. 39% d. Th., Schmp. 85–88°C (Toluol)

aus 4-Azido-benzolsulfochlorid und

4-(3-Hydroxypropyl)phenethylamin.

5) 4-Nitro-benzolsulfonsaeure-[4-(3-hydroxypropyl)phenethylamid]

Ausb. 69% d. Th., Schmp. 117–118°C (Ethanol)

aus 4-Nitro-benzolsulfochlorid und

4-(3-Hydroxypropyl)phenethylamin.

6) 4-Cyan-benzolsulfonsaeure-[4-(4-hydroxybutyl)phenethylamid]

Ausb. 55% d. Th., Schmp. 107–109°C (Toluol)

aus 4-Cyan-benzolsulfochlorid und

4-(4-Hydroxybutyl)phenethylamin.

7) 4-Acetyl-benzolsulfonsaeure-[4-(4-hydroxybutyl)phenethylamid]

Ausb. 56% d. Th., Schmp. 109°C (Toluol)

aus 4-Acetyl-benzolsulfochlorid und

4-(4-Hydroxybutyl)phenethylamin.

Beispiel 9

4-Chlor-phenylethansulfonsaeure-[4-(3-hydroxypropyl)phenethylamid]

a) Durch Umsetzen von 4-Chlor-phenylethansulfochlorid mit 3-[4-(2-Aminoethyl)phenyl]propionsaeure-ethylester in Analogie zu Beispiel 1 erhaelt man 3-[4-[2-(4-Chlorphenylethansulfonylamino)ethyl]-phenyl]propionsaeureethylester. Ausb. 80% d. Th., Schmp. 77–78°C (Ethanol).

b) Zu einer siedenden Loesung aus 12.2 g (28 mmol) des nach a) erhaltenen Ethylesters, 112 mL tert. Butanol und 2.99 g (79 mmol) Natriumborhydrid tropft man innerhalb einer Stunde 22.4 mL Methanol, haelt eine weitere

Stund auf Rueckflußtemperatur und kuehlt dann ab. Zu der sirupoesen Fluessigkeit gibt man Wasser, engt im Vakuum ein und extrahiert nun mit Methylenchl. rid. Die Methylenchloridphase wird mit Na_2SO_4 getrocknet, dann dampft man ein und kristallisiert den Rueckstand aus Toluol um. Ausb. 9.08 g (85% d. Th.) Titelverbindung mit dem Schmp. 94–95°C.

Beispiel 10

4-[4-[2-(3-Chlor-benzolsulfonylamino)ethyl]phenyl]-4-oxobutansaeure

a) 4-[4-[2-Acetamino)ethyl]phenyl]-4-oxo-butansaeureethylester

Zu einer Loesung aus 120.0 g (0.74 mol) N-Acetylphenetylamin und 1.4 L 1,1,2,2-Tetrachlorethan gibt man 146.0 g (0.89 mol) Bernsteinsaeure-ethylester-chlorid. Dann wird abgekuehlt und bei 0°C portionsweise 293 g Aluminiumchlorid zugegeben. Man ruehrt noch 1 h bei 0°C, anschließend 4 h bei Raumtemperatur, gießt in ein Eis-Salzsaeuregemisch und trennt die Tetrachlorethanphase ab. Sie wird mit Wasser und Sodaloesung gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Der Rueckstand wird aus Essigester umkristallisiert.

Ausb. 157.4 g (73% d. Th.), Schmp. 111–112°C.

b) 4-[4-(2-Aminoethyl)phenyl]-4-oxo-butansaeure

Ein Gemisch aus 180.0 g (0.62 mol) des nach a) erhaltenen Produktes und 1.3 L 6 N HCl wird 8 h auf Rueckflußtemp. gehalten, dann kuehlt man im Eisbad und saugt die ausgefallenen Kristalle ab. Nach Waschen mit eiskalter verd. HCl und Trocknen ueber KOH erhaelt man 127.5 g (76% d. Th.) Hydrochlorid mit dem Schmp. 232–234°C (Zers.).

c) 4-[4-(2-Aminoethyl)phenyl]-4-oxo-butansaeure-ethylester

Auf ein Gemisch aus 127.2 g (0.49 mol) der nach b) erhaltenen Saeure und 800 mL Ethanol leitet man unter Ruehren HCl-Gas und erhitzt 2 h auf Rueckflußtemperatur. Dann wird stark abgekuehlt. Man saugt die ausgefallenen Kristalle ab, waescht sie mit kaltem Ethanol und trocknet sie ueber CaCl₂. Ausb. 137.1 g (97% d. Th.) Hydrochlorid mit dem Schmp. 162–165°C.

d) 4-[4-[2-(3-Chlor-benzolsulfonylamino)ethyl]phenyl]-4-oxo-butansaeure-ethylester

durch Umsetzen des nach c) erhaltenen Produktes mit 3-Chlor-benzolsulfochlorid in Analogie zu Beispiel 1.

Ausb. 81% d. Th., Schmp. 64–66°C (Heptan + Toluol).

e) 4-[4-[2-(3-Chlor-benzolsulfonylamino)ethyl]phenyl]-4-oxo-butansaeure

Ein Gemisch aus 5.0 g (11.8 mmol) des nach d) erhaltenen Produktes, 18 mL 2 N NaOH und 20 mL Methanol wird 3 h bei 50°C geruehrt, dann destilliert man i. Vak. das Methanol ab und extrahiert die waeßrige Loesung mit Ether. Anschließend saeuert man mit 6 N HCl an, saugt die ausgefallene Saeure ab, waescht sie mit Wasser und trocknet ueber KOH.

Ausb. 4.6 g (quant. Ausb.), Schmp. 126–128°C.

In Analogie dazu erhaelt man durch Umsetzen mit den entsprechenden Sulfonsaeurechloriden und anschließende Verseifung die folgenden Verbindungen:

2) 4-[4-(4-Chlor-benzolsulfonylaminoethyl)phenyl]-4-oxo-butansaeure-ethylester

Ausb. 97% d. Th., Schmp. 104–106°C (Xylol)

und daraus

4-[4-(4-Chlor-benzolsulfonylaminoethyl)phenyl]-4-oxo-butansaeure

Ausb. 76% d. Th., Schmp. 185–186°C (Ethylacetat).

3) 4-[4-[2-(4-Fluor-benzolsulfonylamino)ethyl]phenyl]-4-oxo-butansaeure-ethylester

Ausb. 76% d. Th., Schmp. 104–105°C (Ethylacetat)

und daraus

4-[4-[2-(4-Fluor-benzolsulfonylamino)ethyl]phenyl]-4-oxo-butansaeure

Ausb. 75% d. Th., Schmp. 138°C (Ethylacetat).

4) 4-[4-[2-(4-Brom-benzolsulfonylamino)ethyl]phenyl]-4-oxo-butansaeure-ethylester

Ausb. 77% d. Th., Schmp. 108–109°C (Toluol + Heptan).

und daraus

4-[4-[2-(4-Brom-benzolsulfonylamino)ethyl]phenyl]-4-oxo-butansaeure

Ausb. 96% d. Th., Schmp. 145–148°C.

5) 4-[4-[2-(3-Trifluormethyl-benzolsulfonylamino)ethyl]-phenyl]-4-oxo-butansaeure-ethylester

Ausb. 86% d. Th., Schmp. 83–85°C (Toluol)

und daraus

4-[4-[2-(3-Trifluormethyl-benzolsulfonylamino)ethyl]-phenyl]-4-oxo-butansaeure

Ausb. 87% d. Th., Schmp. 120–121°C (Toluol + Ethylacetat).

6) 4-[4-[2-(2-Methoxy-benzolsulfonylamino)ethyl]phenyl]-4-oxo-butansaeure-ethylester

Ausb. 87% d. Th., Schmp. 82–84°C (Toluol)

und daraus

4-[4-[2-(2-Methoxy-benzolsulfonylamino)ethyl]phenyl]-4-oxo-butansaeure

Ausb. 83% d. Th., Schmp. 146°C (Ethanol).

7) 4-[4-[2-(4-Chlor-phenethylsulfonylamino)ethyl]phenyl]-4-oxo-butansaeure-ethylester

Ausb. 88% d. Th., Schmp. 112°C (Ethanol)

und.daraus

4-[4-[2-(4-Chlor-phenethylsulfonylamino)ethyl]phenyl]-4-oxo-butansaeure

Ausb. 74% d. Th., Schmp. 143–144°C (Ethanol).

8) 4-[4-[2-(4-Chlor-styrolsulfonylamino)ethyl]phenyl]-4-oxo-butansaeure-ethylester

Ausb. 83% d. Th., Schmp. 98–100°C (Ethanol)

und daraus

4-[4-[2-(4-Chlor-styrolsulfonylamino)ethyl]phenyl]-4-ox -butansaeure

Ausb. 68% d. Th., Schmp. 152–153°C (Toluol + Ethylacetat).

9) 4-[4-[2-(4-Hydroxy-benzolsulfonylamino)ethyl]phenyl]-4-oxo-butansaeure-ethylester

Ausb. 64% d. Th., Schmp. 139–142°C (Essigsaeure)

und daraus

4-[4-[2-(4-Hydroxy-benzolsulfonylamino)ethyl]phenyl]-4-oxo-butansaeure

Ausb. 81% d. Th., Schmp. 163–164°C (Ethanol).

10) 4-[4-[2-(4-Methoxy-benzolsulfonylamino)ethyl]phenyl]-4-oxo-butansaeure-ethylester

Ausb. 85% d. Th., Schmp. 83–84°C (Toluol)

11) 4-[4-[2-(4-Methyl-benzolsulfonylamino)ethyl]phenyl]-4-oxo-butansaeure-ethylester

Ausb. 71% d. Th., Schmp. 91–92°C (Toluol)

Unter Verwendung von 4-[4-(3-Aminopropyl)phenyl]-4-oxo-butansaeure-ethylester wird dargestellt:

10) 12) 4-[4-[3-(4-Chlor-benzolsulfonylamino)propyl]phenyl]-4-oxo-butansaeure-ethylester

Ausb. 91% d. Th., Schmp. 84°C (Toluol)

und daraus

4-[4-[3-(4-Chlor-benzolsulfonylamino)propyl]phenyl]-4-oxo-butansaeure

Ausb. 95% d. Th., Schmp. 147–149°C.

15

Beispiel 11

4-[4-[2-(4-Chlor-benzolsulfonylamino)ethyl]phenyl]-4-oxo-butansaeure

20 Zu einer Loesung aus 7.8 g (30 mmol) 4-[4-(2-Aminoethyl)phenyl]-4-oxo-butansaeure-hydrochlorid, 45 mL Wasser und 8.4 g (60 mmol) Kaliumcarbonat gibt man bei 80°C portionsweise 7.2 g (34 mmol) 4-Chlor-benzolsulfochlorid, ruehrt weitere 1.5 h bei 80°C und kuehlt dann ab. Nun wird angesaeuert, die ausgefallene Saeure abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausb. 8.3 g (69% d. Th.), Schmp. 152°C (waeBriges Aceton).

25

Beispiel 12

4-[4-[2-(4-Brom-benzolsulfonylamino)ethyl]phenyl]-4-hydroxy-butansaeure-ethylester

30 Zu einem Gemisch aus 8.0 g (17.1 mmol) 4-[4-[2-(4-Brom-benzolsulfonylamino)ethyl]phenyl]-4-oxo-butansaeure-ethylester, 80 mL Ethanol und 30 ml Methanol gibt man unter Ruehren und Eiskuehlung 0.49 g (12.8 mmol) NaBH₄ portionsweise zu. Danach wird 2 h bei Raumtemperatur geruehrt, dann i. Vak. eingedampft. Man gibt Methylenchlorid und verd. HCl zu, schuetzelt durch und trennt die Phasen. Die CH₂Cl₂-Phase wird mit Wasser gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Nach Umkristallisieren aus Ethanol 5.4 g (67% d. Th.), Schmp. 99–100°C.

35 In analoger Weise erhaelt man folgende Ester:

2) 4-[4-(4-Chlor-benzolsulfonaminomethyl)phenyl]-4-hydroxy-butansaeure-ethylester

Ausb. 66% d. Th., Schmp. 93–95°C (Ethanol).

3) 4-[4-[2-(4-Fluor-benzolsulfonylamino)ethyl]phenyl]-4-hydroxy-butansaeure-ethylester

Ausb. 71% d. Th., Schmp. 82–83°C (Ethylacetat + Ligroin).

40) 4) 4-[4-[2-(3-Chlor-benzolsulfonylamino)ethyl]phenyl]-4-hydroxy-butansaeure-ethylester

Ausb. 67% d. Th., Schmp. 78–81°C (Ethanol).

5) 4-[4-[2-(4-Chlor-benzolsulfonylamino)ethyl]phenyl]-4-hydroxy-butansaeure-ethylester

Ausb. 92% d. Th., farbl. Oel.

6) 4-[4-[2-(3-Trifluormethyl-benzolsulfonylamino)ethyl]phenyl]-4-hydroxy-butansaeure-ethylester

45 Ausb. 81% d. Th., farbl. Oel.

7) 4-[4-[2-(2-Methoxy-benzolsulfonylamino)ethyl]phenyl]-4-hydroxy-butansaeure-ethylester

Ausb. 74% d. Th., farbl. Oel, $n_D^{20} = 1.5417$.

8) 4-[4-[2-(4-Chlor-phenethylsulfonylamino)ethyl]phenyl]-4-hydroxy-butansaeure-ethylester

Ausb. 97% d. Th., farbl. Oel.

50

Beispiel 13

Lacton der 4-[4-[2-(3-Trifluormethyl-benzolsulfonylamino)ethyl]phenyl]-4-hydroxy-butansaeure.

55 Zu einer eiskalten Loesung aus 9.0 g (19.6 mmol) 4-[4-[2-(3-Trifluormethyl-benzolsulfonylamino)ethyl]phenyl]-4-oxo-butansaeure-ethylester und 150 mL Ethanol gibt man in kleinen Portionen 1.0 g (26.3 mmol) NaBH₄ und ruehrt anschließend 4 Stdn. bei Raumtemperatur. Dann wird i. Vak. das Ethanol abdestilliert, der Rueckstand wird mit Eiswasser verduennt und mittels verd. Schwefelsaeure angesaeuert. Es faellt ein Oel aus, welches durchkristallisiert. Man saugt ab, trocknet und kristallisiert aus Toluol um. Ausb. 7.8 g (86% d. Th.) Lacton,

60

Schmp. 98–100°C.

Beispiel 14

Lacton der 4-[4-[2-(4-Brom-benzolsulfonylamino)ethyl]phenyl]-4-hydroxy-butansaeure

65

erhaelt man durch 4 Stdn. Erhitzen einer Loesung aus 4.42 g (10 mmol) 4-[4-[2-(4-Brom-benz sulfonylamino)ethyl]phenyl]-4-hydroxy-butansaeure, 120 mL Toluol und einer Spritze p-Toluolsulfonsaeure. Nach dem Abkuehlen wird mit NaHCO₃-Loesung ausgeschuetzelt, mit Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingedampft.

Ausb.: quantitativ, Schmp. 95—98°C.

In analoger Weise erhaelt man das

2) Lacton der 4-[4-[2-(3-Chlor-benzolsulfonylamino)ethyl]-phenyl]-4-hydroxy-butansaeure
Ausb. quantitativ, Schmp. 78—79°C.

Beispiel 15

4-[4-[2-(4-Chlor-benz-sulfonylamino)ethyl]phenyl]-4-hydroxy-butansaeure

Man haelt ein Gemisch aus 11.0 g (25.8 mmol) Ethylester obiger Saeure, 30 mL Ethanol und 50 mL 2 N NaOH 5 Stdn. auf Rueckflußtemperatur, destilliert das Ethanol ab und verduennt den Rueckstand mit Wasser. Die waeßrige Phase wird mit Ethylacetat extrahiert, dann saeuert man mit 2 N H₂SO₄ an und extrahiert wiederum mit Ethylacetat. Die organische Phase wird mit Na₂SO₄ getrocknet, dann eingedampft.
Ausb. 7.1 g (69% d. Th.), Schmp. 94—95°C (Ethylacetat + Ligroin).

In analoger Weise werden dargestellt:

2) 4-[4-[2-(4-Fluor-benzolsulfonylamino)ethyl]phenyl]-4-hydroxy-butansaeure
Ausb. 93% d. Th., Schmp. 94—95°C.

Beispiel 16

4-[4-[2-(4-Brom-benzolsulfonylamino)ethyl]phenyl]-4-hydroxy-butansaeure

Man loest das Lacton dieser Hydroxysaeure in der Waerme in der berechneten Menge 2 N NaOH, kuehlt ab und gibt nun die der Natronlauge aequivalente Menge Essigsaeure zu, wobei die Saeure ausfaellt. Nach Waschen mit Wasser und Trocknen (Raumtemp., ueber KOH) in praktisch quantitativer Ausbeute die Saeure (nach MS und DC bestaetigt), welche bei der Schmelzpunktbestimmung sofort wieder lactonisiert.

Beispiel 17

Dinatriumsalz der 4-[4-[2-(3-Chlor-benzolsulfonylamino)ethyl]-phenyl]-4-hydroxy-butansaeure

Man erwaermt ein Gemisch aus dem Lacton der obigen Hydroxy-butansaeure mit exakt zwei Aequivalenten Natronlauge (in Form einer 0.1 N NaOH), dampft i. Vak. ein und trocknet im Vakuumexsikkator ueber KOH.
Ausbeute: quantitativ, Schmp. ab 145°C.

Beispiel 18

4-Hydroxy-benzolsulfonsaeure-[4-(1,4-dihydroxybutyl)phenethylamid]

Zu einer Suspension aus 1.1 g (29 mmol) LiAlH₄ und 50 mL abs. Tetrahydrofuran tropft man bei Raumtemperatur eine Loesung aus 5.9 g (14.5 mmol) 4-[4-[2-(4-Hydroxy-benzolsulfonylamino)ethyl]phenyl]-4-oxo-butan-saeure-ethylester und 100 mL abs. Tetrahydrofuran und haelt anschließend 6 Stdn. auf Rueckflußtemperatur. Dann wird mit waeßriger Essigsaeure zersetzt, vom Hydroxid-Niederschlag abgesaugt und eingedampft. Man nimmt den Rueckstand in Ethylacetat auf, trocknet mit Na₂SO₄, dampft ein und kristallisiert aus Ethylacetat um.
Ausb. 2.6 g (61% d. Th.), Schmp. 133—135°C.

In analoger Weise werden dargestellt:

2) 4-Chlor-benzolsulfonsaeure-[4-(1,4-dihydroxybutyl)-benzylamid]
Ausb. 56% d. Th., Schmp. 142—143°C (Ethanol).

3) 4-Fluor-benzolsulfonsaeure-[4-(1,4-dihydroxybutyl)-phenethylamid]
Ausb. 62% d. Th., Schmp. 75—77°C (Ligroin + Ether).

4) 3-Chlor-benzolsulfonsaeure-[4-(1,4-dihydroxybutyl)phenethylamid]
Ausb. 71% d. Th., Schmp. 75—76°C (Butylacetat).

5) 4-Chlor-benzolsulfonsaeure-[4-(1,4-dihydroxybutyl)phenethylamid]
Ausb. 55% d. Th., Schmp. 101°C.

6) 2-Methoxy-benzolsulfonsaeure-[4-(1,4-dihydroxybutyl)phenethylamid]
Ausb. 74% d. Th., farbl. Oel; $n_D^{20} = 1.5571$.

7) 4-Methyl-benzolsulfonsaeure-[4-(1,4-dihydroxybutyl)phenethylamid]
Ausb. 79% d. Th., Schmp. 103—105°C (Ethylacetat).

8) 4-Methoxy-benzolsulfonsaeure-[4-(1,4-dihydroxybutyl)-phenethylamid]
Ausb. 65% d. Th., Schmp. 78—80°C (Ethylacetat).

9) 4-Chlor-benzolsulfonsaeure-[3-[4-(1,4-dihydroxybutyl)-phenyl]propylamid]
Ausb. 85% d. Th., Schmp. 110—112°C (Heptan + Toluol).

Beispiel 19

4-Brom-benzolsulfonsaeure-[4-(1,4-dihydroxybutyl)phenethylamid]

5 Zu einer Loesung aus 4.0 g (8.5 mmol) 4-[2-(4-Brom-benzol-sulfonylamino)ethyl]phenyl]-4-hydroxy-butan-
saeure-ethylester und 40 mL tert. Butanol gibt man 1.0 g (25.5 mmol) NaBH₄, erhitzt nun auf Rueckflußtempera-
tur und tropft innerhalb 1 Std. 6.8 mL Methanol zu. Nach einer weiteren Stunde Erhitzen wird eingedampft, mit
2 N H₂SO₄ angesaeuert und mit Methylenchlorid ausgeschuettelt. Man trocknet die CH₂Cl₂-Phase mit Na₂SO₄,
dampft ein und kristallisiert aus Butylacetat um. Ausb. 3.36 g (82% d. Th.), Schmp. 125—127° C.

10 In analoger Weise wird dargestellt:

2) 4-Chlor-phenethylsulfonsaeure-[4-(1,4-dihydroxybutyl)-phenethylamid]
Ausb. 76% d. Th., Schmp. 105—106° C (Toluol).

13

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65